

University of Groningen

## Cognitive and neural processes of auditory-verbal hallucinations in schizophrenia

Vercammen, Ans

**IMPORTANT NOTE:** You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

*Document Version*

Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*

2009

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

Vercammen, A. (2009). *Cognitive and neural processes of auditory-verbal hallucinations in schizophrenia: evidence from behavioral and neuroimaging experiments*. s.n.

### Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

### Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

## **NEDERLANDSE SAMENVATTING**



### *Focus van het proefschrift*

Hallucinaties zijn een bijzonder menselijk fenomeen. Beschrijvingen van hallucinatieachtige fenomenen en 'visioenen' duiken regelmatig op in de literatuur, maar het was pas in de 19<sup>de</sup> eeuw dat de eerste systematische wetenschappelijke studies werden gerapporteerd. Het is in deze periode dat het concept 'hallucinatie' werd geïntroduceerd als een generische, overkoepelende term voor een reeks van ervaringen die betrekking konden hebben op verschillende zintuigen. De Franse psychiater Esquirol heeft hierin een zeer belangrijke rol gespeeld en stelde dat hallucinaties bestaan uit 'een sterke overtuiging van een sensorische ervaring, terwijl er geen extern object is dat het zintuig op de daarbij passende manier beïnvloedt'. Vandaag wordt door het merendeel van de onderzoekers geaccepteerd dat hallucinaties ontstaan door het foutief toewijzen van intern gegenereerde informatie aan een externe bron, hoewel de precieze onderliggende cognitief-emotionele processen nog steeds niet helemaal duidelijk zijn.

Hallucinaties zijn bekend in een groot aantal lichamelijke en psychische aandoeningen, maar zijn in het bijzonder karakteristiek voor schizofrenie. Echter, een interessant aspect van hallucinaties is dat ze niet noodzakelijk pathognomonisch zijn. Ze komen ook vrij frequent voor bij gezonde individuen, onder bijzondere omstandigheden zoals rouw, sensorische deprivatie en andere stressvolle situaties. Steeds meer onderzoekers onderschrijven dan ook de idee van een continuüm tussen psychotische symptomen en 'normale' perceptuele en cognitieve processen.

Het onderwerp van het huidige proefschrift betreft één specifieke vorm van hallucinaties, met name auditief-verbale hallucinaties of 'stemmen' bij patiënten met schizofrenie. Schizofrenie is een psychotische stoornis, gekenmerkt door positieve symptomen (hallucinaties, wanen,...), negatieve symptomen (vlak affect, verlies van initiatief,...), en cognitieve stoornissen (taal- en geheugenproblemen,...). Hallucinaties komen met name zeer frequent voor bij deze groep patiënten. Uit onderzoek blijkt dat 50 tot 70% van alle patiënten in de loop van de stoornis ermee te maken krijgt (Andreasen & Flaum, 1990). Bij auditief-verbale hallucinaties (AVH) hoort de persoon vaak zijn eigen gedachten luidop uitgesproken, of hoort hij een stroom van commentaar op zijn gedachten en acties, of een groep van stemmen die in de derde

persoon over hem converseren. Soms richten de stemmen zich rechtstreeks tot de stemmenhoorder en geven ze hem ook opdrachten en instructies (Nayani & David, 1996).

Het onderzoek gerapporteerd in dit proefschrift had als doel de cognitieve en neurale basis van hallucinaties verder te verduidelijken. Een aantal verschillende methoden werd toegepast om specifieke hypotheses te toetsen, die betrekking hebben op de neurocognitieve processen die mogelijk gerelateerd zijn aan AVH. De studies focusten op verschillende verklaringsniveaus: het gedrag, m.n. cognitief/perceptuele processen, structurele veranderingen in het brein en functionele correlaten in het brein. Eerst werden bevindingen van twee gedragsstudies gerapporteerd, waarin werd nagegaan of er aantoonbare wijzigingen zijn in de manier waarop mensen met (de neiging tot) hallucinaties auditief-verbale stimuli verwerken onder ambigue omstandigheden. Meer specifiek werd de hypothese getest dat hallucinaties gepaard gaan met een toegenomen invloed van zogenaamde top-down processen, zoals verwachtingen en mentale verbeelding, op de perceptie. Niet alleen de verwerking van externe spraakstimuli, maar ook interne spraak is mogelijk abnormaal bij individuen die stemmen horen. Daarom werd vervolgens de focus gelegd op het neurale netwerk dat betrokken is bij interne spraak. Met behulp van (f)MRI werd onderzocht of AVH gelinkt konden worden aan de structurele en functionele kenmerken van dit netwerk. Deze cognitieve studies en beeldvormingsonderzoeken bieden inzicht in correlaties tussen kenmerken van AVH en cognitief-perceptuele processen en hun neurale basis. Het is echter niet mogelijk om op basis van deze bevindingen causale verbanden te leggen. Daarom werd in het laatste deel van het proefschrift gebruik gemaakt van repetitieve Transcraniale Magnetische Stimulatie (rTMS), een techniek die het mogelijk maakt om tijdelijk direct in te grijpen op hersenactiviteit in een specifiek gebied. Het effect dat geobserveerd wordt in het gedrag kent dan een oorzakelijk verband met het beïnvloede hersengebied. In één studie werd onderzocht of toepassing van 1 Hz rTMS op ofwel de linker ofwel de bilaterale temporo-parietale regio klinisch observeerbare effecten had, m.n. een vermindering van AVH. Tenslotte werd nagegaan of AVH

gerelateerd konden worden aan veranderingen in functionele connectiviteit van deze regio, en of 1 Hz rTMS deze functionele connecties kon beïnvloeden.

### *De cognitieve basis van auditief-verbale hallucinaties*

Één van de eerste cognitieve theorieën over AVH stelde dat ze het gevolg waren van een té levendige (auditieve) verbeelding. Ondanks de intuïtief aantrekkelijke logica van dit idee, is het waarschijnlijk een té simpele voorstelling. Recent werd geopperd dat het eerder zou gaan om een verstoorde balans tussen zogenaamde 'bottom-up' en 'top-down' processen. De onderliggende idee is dat perceptie steeds een reconstructie is, waarbij de waarnemer zich niet enkel baseert op wat er via de zintuigen binnen komt, maar ook op (geleerde) kennis van de wereld, perceptuele verwachtingen en contextfactoren. Hallucinaties treden mogelijk op wanneer deze top-down factoren de overhand krijgen (Behrendt, 1998; Grossberg, 2000).

In **Hoofdstuk 4.1.** werd deze hypothese onderzocht in een groep gezonde proefpersonen die gescreend waren op de neiging tot hallucinaties. Het voordeel van een dergelijke onderzoekspopulatie is dat de bevindingen niet beïnvloed worden door storende factoren die bij patiënten vaak wel een rol spelen, zoals het gebruik van medicatie, ziekenhuisopnames, cognitieve problemen, etc. Aangezien er een groeiende consensus bestaat dat psychotische belevingen zoals hallucinaties op een continuüm liggen met normale perceptuele en cognitieve processen, kan dergelijk onderzoek toch inzichten opleveren die geëxtrapoleerd kunnen worden naar het fenomeen zoals het zich voordoet bij patiënten. De Launay-Slade Hallucination Scale (LSHS; Launay & Slade, 1981), een vragenlijst die de neiging tot hallucinaties meet, werd afgenomen van 351 eerstejaarsstudenten. Tweeënveertig proefpersonen met uiteenlopende scores op de LSHS werden uitgenodigd voor deelname aan het eigenlijke experiment. Alle proefpersonen voerden twee taken uit: een semantische taak en een fonologische taak. In de eerste taak werden zinnen auditief aangeboden, waarbij het laatste woord verborgen was in witte ruis, en waarbij dit woord sterk of zwak voorspelbaar was uit de voorgaande zin. In de tweede taak moesten proefpersonen steeds een gegeven woord in gedachten houden. Vervolgens werd ofwel hetzelfde, ofwel een ander, ofwel geen woord aangeboden in witte ruis. Bij

beide taken moesten proefpersonen aangeven welk woord ze dachten te horen in de ruis. Uit de resultaten bleek dat de score op de LSHS positief correleerde met de neiging tot top-down fouten in de semantische taak, dat wil zeggen, proefpersonen met een hogere score waren meer geneigd om het verwachte woord te horen in de ruis, wanneer dit niet werkelijk aangeboden werd. Hieruit werd geconcludeerd dat de neiging tot hallucinaties gerelateerd is aan een versterkte invloed van verwachtingen op de perceptie en dat dit voornamelijk voortvloeit uit semantische context, aangezien in de fonologische taak geen verband werd gevonden.

In **hoofdstuk 4.2.** werd gekeken of dergelijke processen ook aan de orde zijn bij hallucinerende patiënten met schizofrenie. Een spraakperceptie taak werd ontworpen waarin top-down invloeden een belangrijke rol speelden. Voor de analyse van de data werd gebruik gemaakt van Signaal Detectie Theorie. Deze analyse biedt de mogelijkheid om een onderscheid te maken tussen perceptuele efficiëntie en responsbias. Het eerste proces beschrijft de precisie van het perceptuele systeem, terwijl de responsbias doelt op de individuele criterium dat een persoon hanteert om te beslissen of een waarneming een werkelijke stimulus was. Het eerste is eerder een bottom-up proces, terwijl de bias gezien kan worden als een top-down proces. Drie groepen proefpersonen, met name schizofreniepatiënten met en zonder hallucinaties, en gezonde controles voerden de taak uit, waarbij ze moesten beslissen of een auditief aangeboden woord gelijk was aan een eerder aangeboden woord dat verborgen was in witte ruis. De meest interessante bevinding was dat hallucinerende patiënten in vergelijking met niet hallucinerende patiënten een verhoogde perceptuele efficiëntie vertoonden. De groep hallucinerende patiënten had ook een positieve responsbias, ofwel een algemene neiging om op basis van weinig informatie snel over te gaan op de positieve identificatie van een stimulus. Hieruit werd geconcludeerd dat hallucinaties gepaard lijken te gaan met een toegenomen focus op auditief-verbale stimuli, in combinatie met een vrij liberaal criterium in het beslissingsproces of een stimulus écht is of niet. Patiënten met stemmen zijn blijkbaar eerder geneigd om valse positieven toe te staan, wat leidt tot een verhoogde kans op het detecteren van werkelijke stimuli, maar tevens af en toe zal leiden tot een foutieve waarneming, ofwel een hallucinatie.

Beide studies impliceren dat top-down processen een rol spelen in de cognitieve basis van hallucinaties. Gezonde proefpersonen met de neiging tot hallucinaties en hallucinerende patiënten met schizofrenie lijken onder ambigue omstandigheden eerder geneigd te zijn om de aanwezigheid van een specifieke stimulus te aanvaarden op basis van (geïnduceerde) verwachtingen.

Verder onderzoek zal moeten uitwijzen of dit een effect is dat enkel optreedt in de auditieve modaliteit, dan wel dat het gaat om een meer algemene cognitieve predispositie. Verder is het op basis van dergelijk onderzoek niet duidelijk wat de richting van het verband is, en dus of deze cognitief-perceptuele processen de oorzaak zijn van AVH. Een andere mogelijkheid is dat de (al dan niet frequente) ervaring van hallucinaties aanleiding geeft tot een verhoogde sensitiviteit voor auditief-verbale stimuli door de emotionele en persoonlijke relevantie van de AVH ervaring. Dit zou dan weer kunnen leiden tot een perceptueel systeem dat bijzonder gefocust is op spraakstimuli.

#### *De neurale basis van hallucinaties*

In de laatste jaren zijn er een aantal studies verschenen die een verband hebben aangetoond tussen AVH en veranderingen in de structuur en functie van (voornamelijk frontale en temporale) hersengebieden die betrokken zijn bij de verwerking en monitoring van interne spraak (Shergill et al., 2003). In **hoofdstuk 5.1** werd Voxel-Based-Morphometry (VBM), een geautomatiseerde techniek om het volume van hersengebieden te beoordelen, gebruikt om na te gaan of de ernst van AVH gelinkt kan worden aan lokale structurele veranderingen in het neurale netwerk van hersengebieden die instaan voor interne spraak. Ten tweede werden structurele covariatie patronen onderzocht in temporale en frontale hersengebieden. Structurele covariatie verwijst naar correlaties tussen regionale hersenvolumes, die het gevolg zijn van gezamenlijke beïnvloeding door interne of externe factoren, dan wel ervaringsgerelateerde plasticiteit (Mechelli, Friston, Frackowiak, & Price, 2005). Structurele hersenscans van 24 patiënten met schizofrenie en AVH werden beoordeeld. Uit de resultaten bleek dat de ernst van de AVH gerelateerd was aan een toegenomen volume van de grijze massa in de linker inferieur frontale gyrus (IFG). Uit



functioneel MRI onderzoek is eerder gebleken dat dit gebied, wat betrokken is bij spraakproductie, ook geactiveerd wordt tijdens AVH (McGuire, Shah, & Murray, 1993). Bovendien kan een toegenomen aanspraak op een bepaald gebied leiden tot een volumetoename in dit gebied (Maguire, Woollett, & Spiers, 2006). Deze bevinding lijkt er dus op te wijzen dat ernstigere hallucinaties dit gebied sterker belasten. Analyse van de structurele covariaties van dit gebied toonde vervolgens aan dat de correlaties tussen het volume van de IFG en het volume van een aantal andere regio's in het interne spraak-netwerk beïnvloed werd door de ernst van de AVH. Deze gebieden betroffen met name de contralaterale homologe IFG, de middelste en superieure delen van de temporale gyrus, de hippocampus en insula van de linker hemisfeer. Eerder onderzoek toonde aan dat er abnormale verbindingen zijn tussen linker frontale en temporale regio's bij patiënten met schizofrenie, zowel op het gebied van structuur als functie (Mitelman, Buchsbaum, Brickman, & Shihabuddin, 2005; Lawrie et al., 2002; Ford, Mathalon, Whitfield, Faustman, & Roth, 2002). Abnormale patronen van structurele covariatie werden eveneens geobserveerd bij patiënten met schizofrenie (Mechelli et al., 2007). Deze studie vormt een uitbreiding van deze bevindingen in de zin dat structurele veranderingen gelinkt konden worden aan de ernst van een specifieke symptoom, met name AVH.

Het blijkt dus dat interne spraak een proces is dat waarschijnlijk betrokken is bij het ontstaan van AVH. Er zijn echter een aantal specifieke aspecten die interne spraak onderscheiden van hallucinaties: het auditieve karakter en het feit dat de persoon een hallucinatie ervaart als een 'echte stem', anders dan de eigen stem. Een punt van kritiek op de interne spraak-theorie is dan ook dat het de fenomenologische complexiteit niet volledig zou kunnen vatten. In **hoofdstuk 5.2.** werd een onderzoek gerapporteerd dat erop gericht was na te gaan of er een relatie was tussen deze karakteristieke perceptuele kenmerken van AVH en activiteit in het netwerk van interne spraak-gebieden. tweeëntwintig patiënten met schizofrenie en frequente hallucinaties ondergingen een fMRI scan, terwijl ze een taak uitvoerden die sterk beroep doet op interne spraak. Tweelettergrepige woorden werden visueel aangeboden en proefpersonen moesten beslissen of de klemtoon ligt op de eerste of tweede lettergreep. Dit vergt het ophalen van de gepaste fonologische code en dus

het intern 'uitspreken' van het woord. Eerder is aangetoond dat deze taak beroep doet op zowel spraakproductie als spraakperceptie gebieden (Aleman et al., 2005). In eerste instantie werd de activiteit beoordeeld in een reeks van a priori gedefinieerde hersengebieden, welke geselecteerd werden op basis van literatuuronderzoek, en die het verondersteld interne spraak-netwerk vormen. Ten tweede werd een index berekend die de lateralisatie van de hersenactiviteit weergeeft. Uit het onderzoek bleek dat de luidheid van de AVH gerelateerd was aan afgenomen taakgerelateerde activiteit in gebieden betrokken bij de productie, perceptie en monitoring van interne spraak. Eerder onderzoek toonde reeds aan dat AVH en spraakverwerking mogelijk beroep doen op dezelfde neurale bronnen (Plaze et al., 2006). Uit dit onderzoek blijkt dat dit ook geldt voor interne spraak. Het gevoel van 'echtheid' van de AVH was echter niet op een lineaire manier gerelateerd aan activiteit in het deze gebieden. Wel was er een associatie met verminderde lateralisatie van de interne spraak-activiteit. Het is reeds langer bekend dat patiënten met schizofrenie verminderde taal-lateralisatie vertonen (Bleich-Cohen, Hendler, Kotler, & Strous, 2009; Li et al., 2007; Zhang et al., 2008; Sommer, Ramsey, & Kahn, 2001). Deze studie lijkt er dus op te wijzen dat een toegenomen bijdrage van rechts hemisferische gebieden bij interne spraak gelinkt is aan de ervaring van een 'echte' stem. Hoewel de linker hemisfeer lang werd gezien als de taal-hemisfeer, is gebleken dat de rechter hemisfeer ook een beperkte capaciteit heeft voor taalproductie. Bovendien is de perceptie van niet-linguistische aspecten van taal (prosodische kenmerken, niet-letterlijke taal, etc.) een functie die ondersteund wordt door de rechter temporale regio's. Het is dus mogelijk dat hallucinaties hun oorsprong vinden in spontane activiteit in gebieden die betrokken zijn bij interne spraak, en dat de abnormale co-activatie van gebieden in de rechter hemisfeer deze interne spraak als het ware verrijken waardoor het uiteindelijke percept moeilijker te onderscheiden is van een externe stem.

De studies gerapporteerd in hoofdstukken 5.1. en 5.2. ondersteunen een populair idee in de literatuur, namelijk dat interne spraak een proces is dat in belangrijke mate bijdraagt tot het ontstaan van AVH. Een aantal zaken vereisen echter nog verdere opheldering. Toekomstig onderzoek zal moeten uitmaken waarom patiënten met schizofrenie ook gewone interne spraak hebben. Men kan zich de vraag stellen

waarom interne spraak in bepaalde situaties herkend wordt als een externe stem, en op andere momenten niet foutief wordt toegewezen aan een externe bron. Mogelijk spelen emotionele processen hierin een belangrijke rol. Vooral wanneer interne spraak een negatieve ondertoon heeft, zou deze door de persoon niet erkend kunnen worden als zelf-gegenereerd. In ieder geval lijkt het er dus op dat secundaire attributie-processen betrokken zijn bij het toekennen van een specifieke identiteit en betekenis aan de foutief geïnterpreteerde interne spraak.

### *Interventies met repetitieve Transcraniele Magnetische Stimulatie (rTMS)*

Uit het bovengaande blijkt dat er aanzienlijke evidentie bestaat dat (interne) spraakverwerkingsprocessen abnormaal verlopen bij stemmenhoorders. Het is dus ook niet verrassend dat de posterieure superieure temporale regio, een essentieel gebied voor de perceptie van spraakstimuli, werd geïdentificeerd als een cruciaal onderdeel van het neurale netwerk dat (over)geactiveerd is bij AVH (Allen, Aleman, & McGuire, 2007). Dit gebied werd dan ook voorgesteld als een gepaste kandidaat-regio voor de toepassing van rTMS (Hoffman et al., 2003). Wanneer rTMS toegepast wordt met een frequentie van 1 Hz, heeft het een inhiberende invloed op de onderliggende hersencortex (Pascual-Leone, Davey, Rothwell, Wassermann, & Puri, 2002). De techniek biedt dus een non-invasieve manier om direct in te grijpen op neurale processen, met als doel de vermindering van symptomatologie. De eerste studie die de toepassing van 1 Hz rTMS beoordeelde op het voorkomen van AVH had bemoedigende resultaten in drie patiënten met medicatie-resistente AVH (Hoffman et al., 1999). Twee van de drie patiënten rapporteerden bijna volledige afname van hun AVH gedurende ten minste twee weken. Een vervolgonderzoek in een uitgebreidere groep patiënten bevestigde deze eerste resultaten. Behandeling met rTMS bleek efficiënter dan placebo en leek vooral effect te hebben op de frequentie van AVH en in de aandacht die ze opeisen (Hoffman et al., 2000). Ondanks het feit dat niet alle daaropvolgende studies dergelijke positieve resultaten boekten, bleek uit twee recente meta-analyses dat 1 Hz rTMS ter hoogte van de linker superieure temporale gyrus/inferieure parietale regio effectief is in de behandeling van AVH. **Hoofdstuk 6.1.** beschrijft een studie waarin werd onderzocht of de toepassing van

rTMS op de bilaterale temporo-parietale junctie (TPJ) de effectiviteit van de behandeling zou kunnen verhogen. Uit recente neuroimaging onderzoeken is namelijk gebleken dat niet alleen de linker hemisfeer, maar ook de rechter hemisfeer geactiveerd wordt bij AVH (Lennox, Park, Medley, Morris, & Jones, 2000; Shergill, Brammer, Williams, Murray, & McGuire, 2000; Sommer et al., 2008). Bovendien zijn er aanwijzingen dat de lateralisatie van taalactiviteit verminderd is bij patiënten met hallucinaties (Sommer, Ramsey, Aleman, Bouma, & Kahn, 2001; Sommer et al., 2001). Doordat de rechter temporale cortex een belangrijke rol speelt in de verwerking van emotionele prosodie en non-linguistische aspecten van taalverwerking, werd verondersteld dat rTMS toepassing in deze hemisfeer zou kunnen leiden tot een meer complete behandeling. Er werd met name verwacht dat ook de meer emotionele aspecten beïnvloed zouden worden. Zesendertig patiënten werden behandeld met ofwel rTMS van de linker TPJ, de bilaterale TPJ of placebo-stimulatie. De ernst van hun symptomen werd gemeten aan de hand van zelf-rapporteringsschalen, waaronder de Auditory Hallucination Rating Scale (Hoffman et al., 2003) en de Positive and Negative Affect Scale (PANAS). Verder werd elke patiënt vóór en ná behandeling beoordeeld aan de hand van de Positive en Negative Syndrome Scale (PANSS), door twee interviewers die blind waren t.o.v. de conditie waaraan de patiënt was toegewezen. Uit de zelf-gerapporteerde resultaten bleek dat alle drie de groepen enigszins verbetering vertoonden in termen van hallucinatie-frequentie, vooral in de vergelijking van de situatie 1 week na het einde van de behandeling ten opzichte van de baseline. De klinische beoordelingen lieten echter alleen in de actieve rTMS groepen een vermindering in de ernst van de AVH zien. De placebo groep bleef stabiel. Over het algemeen genomen leek de linker groep de beste respons te laten zien en kon er dus geen evidentie gevonden worden voor de hypothese dat bilaterale rTMS efficiënter zou zijn dan unilaterale rTMS. Wel bleek de bilaterale groep een verminderde emotionele respons te hebben op hun AVH ná behandeling met rTMS, wat de hypothesen ondersteunt dat de rechter hemisfeer mogelijk bijdraagt aan de emotionele salientie van de AVH. Gezien de kleine groepsgroottes, het optreden van opvallende placebo-effecten bij een aantal patiënten en het feit dat de geobserveerde verbetering gemiddeld genomen slechts matig was, moeten de conclusies van het

onderzoek voorzichtig geïnterpreteerd worden. Verder onderzoek, bij voorkeur in grote groepen patiënten in een multi-center trial, is nodig om uit te maken hoe men de parameters kan wijzigen om een optimaal effect te bewerkstelligen. Een eerste interessante ontwikkeling is individueel aangepaste behandeling gebaseerd op structurele of functionele MRI beelden, waarbij het magnetische veld wordt gericht op de gebieden die specifiek bij dat individu betrokken zijn bij de AVH. Ten tweede zijn er aanwijzingen uit onderzoek naar de behandeling van depressie met rTMS, dat méér stimuli per dag aanleiding geven tot sterkere effecten (Gershon, Dannon, & Grunhaus, 2003). De meeste klinische trials bestonden uit een relatief klein aantal sessies en beperkten de stimulatie-intensiteit tot 90% van de motorische drempelwaarde. Aangezien 1 Hz rTMS een relatief veilige techniek is, zou een langdurigere en mogelijk ook intensere behandeling nieuwe perspectieven kunnen bieden.

Het werkingsmechanisme dat aan de basis ligt van de geobserveerde verbetering in de symptomatologie blijft echter nog een groot vraagteken. Slechts een zeer klein aantal studies heeft aandacht besteed aan veranderingen in het neurale substraat ten gevolge van rTMS behandeling van AVH. Horacek et al. (2007) maakten gebruik van Positron Emission Tomografie (PET) en Low Resolution Brain Electromagnetic Tomography (LORETA) om het effect van rTMS op het hersenmetabolisme te meten tijdens rust, na een twee weken durende behandeling. Hieruit bleek dat rTMS leidt tot een lokaal verlaagd hersenmetabolisme in het gebied dat gestimuleerd wordt. Er werden echter ook secundaire effecten geobserveerd, met name een toename in metabolisme in de contralaterale cortex en meer frontale hersengebieden. Het lijkt er dus op dat rTMS naast plaatselijke inhiberende effecten, ook faciliterende effecten heeft via verbindingen over het corpus callosum, dat de twee hersenhelften verbindt. Een ander onderzoek bij 3 patiënten vond een toename en normalisatie van het patroon van hersenactiviteit tijdens een taaltaak na succesvolle behandeling met rTMS (Fitzgerald et al., 2007). In **hoofdstuk 6.2.** werd een studie gerapporteerd waarin werd onderzocht of rTMS behandeling invloed heeft op de functionele verbindingen van de gestimuleerde regio. Een subgroep van de patiënten die deelnamen aan de klinische trial (gerapporteerd in hoofdstuk 6.1.) ondergingen een rust-fMRI scan vóór en ná de behandeling. Deze zogenaamde 'resting state fMRI scan'

laat toe om hersenactiviteit te meten die niet wordt uitgelokt door een specifieke taak. Men veronderstelt dat deze intrinsieke hersenactiviteit bestaat uit processen zoals zelfreflectie, interne spraak, het ophalen van episodische geheugenfragmenten en mentale verbeelding (Gusnard & Raichle, 2001; Raichle et al., 2001; Greicius, Krasnow, Reiss, & Menon, 2003). Interessant is dat deze processen ook vaak worden genoemd als deficiënt bij patiënten die stemmen horen. Men zou dus kunnen verwachten dat AVH gerelateerd zijn aan 'abnormale' activatiepatronen tijdens deze rusttoestand. In de analyse van de rustscan werden de bilaterale temporo-parietale regio's (TPJ) uitgekozen als zogenaamde 'seed regions'. Vervolgens werden correlaties berekend tussen het activatiepatroon van deze regio's en het activatiepatroon van een reeks 'regions of interest', die deel uitmaken van een netwerk dat betrokken is bij de verwerking en monitoring van interne spraak. Wanneer de patronen een gelijkaardige verloop kennen, wordt verondersteld dat ze functioneel met elkaar verbonden zijn. In eerste instantie werden verbindingen in dit netwerk vergeleken tussen een groep van 27 gezonde proefpersonen en een groep van 27 patiënten met AVH, vóór de behandeling met rTMS. Vervolgens werd ook binnen de groep van patiënten gekeken of de ernst van de AVH kon gelinkt worden aan bepaalde veranderingen in de verbindingen. Tenslotte werd onderzocht of de behandeling met 1 Hz rTMS invloed had op de verbindingen waarvan gebleken was dat ze een relatie vertoonden met de ernst van AVH. Uit de resultaten bleek dat activiteit in de linker TPJ, een belangrijk knooppunt in het neurale netwerk betrokken bij interne spraak en AVH, relatief verminderde synchronisatie vertoont met activiteit in gebieden die een functie hebben in aandacht en cognitieve controle, het verwerken van informatie die betrekking heeft op het 'zelf', en de herkenning dat een actie zelf-gegenereerd is. Het potentieel van 1 Hz rTMS om deze abnormale patronen in functionele verbindingen te wijzigen, bleef echter onduidelijk. De verbindingen die in de correlatieve analyses naar voren kwamen als gerelateerd aan de ernst van AVH bleken onveranderd na behandeling met rTMS, niettegenstaande er klinische verbetering werd geobserveerd. Daarom suggereerden we dat deze veranderingen in functionele verbindingen niet noodzakelijk direct gerelateerd zijn aan de hallucinerende status, maar eerder het neurale substraat vertegenwoordigen van de

cognitieve predispositie voor hallucinaties. Verder onderzoek in grotere groepen, waarbij onderscheid gemaakt kan worden tussen patiënten die goed reageren op de behandeling en degenen die weinig of geen verbetering vertonen, zal nodig zijn om rTMS geïnduceerde effecten op functionele verbindingen beter te kunnen beoordelen.

### *Conclusies*

Er bestaat een lange onderzoekstraditie naar hallucinaties. Ontwikkelingen op het vlak van neurale beeldvorming hebben er voor gezorgd dat er in de laatste jaren een behoorlijke vooruitgang is geboekt in het onderzoek naar de (afwijkende) hersenprocessen die aan de basis liggen van AVH. Het onderzoek dat gerapporteerd werd in het huidige proefschrift had als doel bij te dragen aan het groeiende begrip van de cognitieve en neurale basis van AVH bij patiënten met schizofrenie. De resultaten wijzen erop dat hallucinaties resulteren uit stoornissen in de perceptie van spraak en in de vaardigheid om echte van ingebeelde gebeurtenissen te onderscheiden. Personen met een neiging tot hallucineren nemen mogelijk (te) snelle en overtuigende beslissingen over (de bron van) hun waarnemingen, op basis van beperkte informatie. Bovendien blijkt dat de waarneming bij deze individuen in sterkere mate beïnvloed wordt door contextfactoren zoals geïnduceerde verwachtingen en mentale verbeelding. Verder werd ook de link gelegd tussen cognitieve processen en veranderingen in het neurale substraat. In de literatuur heeft vooral het netwerk van spraakverwerkingsgebieden veel aandacht gekregen in de literatuur. Ook in dit proefschrift werd evidentie gerapporteerd dat AVH gerelateerd kunnen worden aan structurele en functionele wijzigingen in gebieden betrokken bij de productie, perceptie en het monitoren van interne spraak.

Desalniettemin, mogelijk door hun inherente subjectieve karakter en het feit dat veel onderzoeken noodzakelijkerwijs gebaseerd zijn op rapporteringen van patiënten zelf, blijven hallucinaties een vrij ongrijpbaar fenomeen. Vele individuele studies hebben verschillende aspecten van de onderliggende werkingsmechanismen bloot gelegd, maar een alomvattend en volledige empirisch getoetst model blijft voorsnog uit. Het belang van de wetenschappelijke interesse in de zoektocht naar

de oorzaken en kenmerken van dit fenomeen wordt onderschreven door het feit dat - vooral in het geval van medicatieresistentie - hallucinaties een belangrijke bron van subjectief lijden zijn. Om nieuwe en meer efficiënte behandelingen te ontwikkelen zal het nodig zijn om het begrip van hallucinaties verder uit te breiden op het niveau van sociale, psychologische en biologische determinanten en deze verschillende niveaus te koppelen in een integrale aanpak.



